Revision 20/12/2024

ITEM 135 : THÉRAPEUTIQUES ANTALGIQUES MÉDICAMENTEUSES ET NON MÉDICAMENTEUSES

ANTALGIQUE

Douleur nociceptive : palier I en 1re intention, puis adaptation du palier, ou palier II ou III d'emblée si douleur intense.
- Sévérité selon l'EVA : douleur **faible** (EVA < 4), **modérée** (EVA = 4 à 7) ou **très intense** (EVA > 7).
→ Les paliers 1 peuvent être associés à des paliers II ou III, mais les paliers II et III ne doivent pas être associés ensemble.
- Évaluer **l'efficacité** du ttt antalgique en fonction du patient (diminuer l'intensité des douleurs aiguës) et toujours la **tolérance** à court et long terme (EI attendus/prévisibles et ceux passagers/imprévisibles) + **l'observance** et les **co-médications.**
- Pour les douleurs aiguës : douleur nociceptive le plus souvent, utilisation d'EVA ++, objectif zéro ou douleur au seuil acceptable.
- Pour les douleurs chroniques (phénomènes de sensibilisation centrale) : composantes multi-dimensionnelles, fixer un objectif de prise en charge raisonnable (« zéro douleur » généralement pas atteignable) dès le début du ttt (évaluation globale ++) en prenant en compte la qualité de vie ++.

	Dose adulte	Dose enfant	Intervalle	Dose max adulte	Dose max enfant	Délai d'action	Durée d'action
Paracétamol PO	**500 mg à 1 g**	**15** mg/kg	**4-6h** 4-6 prises/j	**4 g**	**60 mg/kg**	**30 min**	**4-6h**
Paracétamol IV	**1 g**	**7,5 à 15 mg/kg**	**6 h**	**4 g**	**30 à 60** mg/kg	**5-10 min**	**4-6h**
Codéine PO	**20-50 mg**		**6-8h** 4-6 prises/j	**400 mg**		**30-45 min**	**4-6h**
Tramadol PO	**50-100 mg**		**4-6h**	**400 mg**		**20-30 min**	**4-6h**
Tramadol LP	**100-200 mg**		**12 h**	**400 mg**		**40 min**	**12 h**
Tramadol IV	**100 mg puis 50-100 mg**	**> 12 ans**	**4-6h**	**400 mg**		**10 min**	**4-6h**

Palier I = Antalgique non opioïde

Paracétamol

Prescription

= Effet central non connu : antalgique de 1re intention pour les douleurs aiguës et chroniques non neuropathiques (inefficaces sur DN), très bon rapport efficacité/tolérance, aucun effet anti-inflammatoire.
- Forme orale, rectale, injectable.
- Délai d'action : 1 heure (per os) et 30-45 min (IV), durée d'action : 6 heures.
- Antipyrétique de référence bien qu'efficacité faible (maximum -0,5 °C).
- Précautions : . Dose maximale = 4 g/jour.
. Personne âgée, dénutrition, hépatopathie : dose maximale = 3 g/jour.
. Insuffisant rénal sévère < 15 ml/min : dose divisée par 2, intervalle 8 h.

Tolérance

Hépatique : si surdosage massif (> 10 g) ou surdosages modérés réguliers (++ si âgés ou éthylique ou dénutri ou < 50 kg), par épuisement du stock hépatique en glutathion.
- Par nécrose centro-lobulaire.
- Nausée et vomissements dans les 12 h.
- Puis augmentation des enzymes hépatiques et troubles de la coagulation à 1 à 3 jours.
- Voire saignements importants, acidose métabolique, coma, décès.

→ Ttt = administration N-acétylcystéine immédiate +/- transplantation hépatique.
Gastro-intestinale : excellente, très rare risque ulcère ou saignement digestif.
Rénale : rare nécrose tubulaire si surdosage massif.
Hypertension artérielle : si prise au long cours.
Trouble de l'hémostase : thrombocytopénie en cas de surdosage massif.
Hypersensibilité : rashs cutanés, urticaire, choc anaphylactique (exceptionnel).

Aspirine

- Posologie : **500 mg à 1 g/prise**, toutes les **6 à 8 heures**, jusqu'à **2 à 3 g/j.**
- **Toxicité gastro-intestinale** ++, risque allergique, effet antiagrégant plaquettaire, interactions médicamenteuses (anticoagulant, antidiabétique, méthotrexate, AINS, corticoïdes…)

AINS *Cf. fiche dédiée*

Action

Inhibition des COX produisant des prostaglandines.
- Effet antalgique pur dès faible dose + effet anti-inflammatoire à posologies habituelles.
- Formes systémiques ou locales. Excellente biodisponibilité per os donc peu d'intérêt à la voie IM/IV.

Effets indésirables

Troubles digestifs :
- Nausée, vomissement, gastralgie et douleurs abdo (10-50 %).
- **Ulcères, perforation digestive, hémorragie** (0,5-3 %)→ CI reprise d'AINS.

→ Surtout si > 65 ans, ATCD ulcère/hémorr dig, infection HP, maladie générale sévère, co-ttt corticoïdes ou anticoagulant/antiagrégants ou aspirine.
→ AINS jamais à jeun, à prendre en position debout avec un verre d'eau.
Ulcère œsophagien, aggravation d'une diverticulose, anorectites, brûlures anales.
Les coxibs réduisent les risques digestifs.

Rénaux :
- Insuffisance rénale fonctionnelle → **surveillance créatinine systématique chez les sujets à risque.**
- Rétention hydro-sodée (OMI, HTA).
- Hyperkaliémie.
- Néphropathie interstitielle +/- syndrome néphrotique.
- Nécrose papillaire (exceptionnelle).

Tolérance rénale des coxibs similaire.

Effets cutanéomuqueux : *30 %, non dose-dépendants.*
- Éruptions polymorphes.
- Urticaire.
- Syndrome de Lyell, Stevens-Johnson (très rares).

Risques identiques avec les coxibs.

Allergiques et respiratoires :
- Rhinite, conjonctivite, œdème de Quincke, exacerbation d'asthme.
- Toux, fièvre et hyperéosinophilie avec infiltration pulmonaire bilatérale → régressif à l'arrêt de l'AINS.

Hématologiques : anémie (saignement ? → EOGD), thrombopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire (exceptionnelle).
Hépatiques : hépatite silencieuse.
Neurosensoriels et psychiques : céphalées et vertiges (indométacine), confusion chez le sujet âgé.
Cardio-vasculaires :
- **Rétention hydrosodée avec ↗ TA.**
- **Faible augmentation du risque thrombotique.**

→ ***Attention aux AINS si ATCD cardiovasculaire ++.***

Interactions médicamenteuses

- **Association AINS ou aspirine :** risque de saignement digestif.
- **Anticoagulant :** risque de saignement digestif.
- **Diurétiques et IEC :** risque d'insuffisance rénale.
- **Lithium :** risque d'augmentation de la lithémie.
- **Corticoïdes :** risque de saignement digestif.
- **Méthotrexate à forte dose** (ttt oncologique) : toxicité hématologique.

Règles d'utilisation en pratique

- **Prescription en aigu et non au long cours.**
- Pas de hiérarchie entre les différents AINS (efficacité comparable).
- Posologie antalgique plus faible que posologie anti-inflammatoire.
- Risque d'EI peu importe la posologie.
- Échec d'un AINS ne préjuge pas de l'efficacité d'un autre.
- **Précaution liée au terrain +++**
  - **CI grossesse > 6 mois.**
  - **Protection gastrique si > 65 ans ou facteur de risque d'hémorr dig.**
  - **Éviter les AINS chez les sujets âgés.**
- **Information du patient +++.**

Kétoprofène (Bi-profénid®) : 2 x 150 mg/j chez l'adulte, 10 mg/kg/8 h chez l'enfant.
- EI : toxicité digestive, toxicité rénale, syndrome de Lyell, hémorragie.

Néfopam Acupan®

Prescript°

= Antalgique non opioïde d'action centrale (inhibition de la recapture des mono-amines), utilisé comme un antalgique de palier II, souvent en post-opératoire.
- Pas d'action anti-inflammatoire ou antipyrétique.
- Ampoule IV, IM ou SC (ou orale hors AMM) : **20 mg en IVL,** posologie maximale = **120 mg/j** (4-6 x/j).

			Tolérance	- Effets indésirables : • **Atropiniques** : hypersudation, rétention urinaire, tachycardie, confusion, convulsions (abaissement du seuil épileptogène), sensations vertigineuses, mydriase. • **Anticholinergique** : xérostomie, tachycardie, rétention urinaire, glaucome aigu… • Nausée, vomissement, céphalée, somnolence, irritabilité, tachycardie, HTA. → Arrêt pour EI fréquent (15 %). Surdosage : convulsions, hallucinations, tachycardie. Précautions d'emploi chez le sujet âgé (trouble du rythme cardiaque, adénome prostatique, glaucome à angle fermé). CI : grossesse, < 15 ans, épilepsie, sujet âgé > 75 ans (CI relative par rapport à l'effet anticholinergique : adénome prostatique, glaucome aigu à angle fermé).
	Palier II = Antalgique opioïde faible	- Indication : douleur modérée à intense, d'emblée ou ne répondant pas au palier I. - Équivalent : **60 mg** de codéine = **50 mg** de tramadol = **10 mg** de morphine orale. - Douleurs aiguës sur courte période (passer au palier si insuffisant) ou douleurs chroniques (si poussée douloureuse aiguë).		
		Codéine		= **Agoniste opioïde faible naturel** : métabolisé en morphine par le CYP 2D6 avec variabilité interindividuelle +++ → métaboliseurs lents = inefficacité ou métaboliseurs rapides = hypersensibilité (5-10 %, chez l'enfant ++ donc CI chez eux). - Souvent associé au paracétamol (**Dafalgan codéiné®**) : posologie selon la dose de paracétamol. - Codéine seule : **dihydrocodéine Dicodin® LP.**
		Tramadol		= **Opioïde d'action centrale** mixte de synthèse : **agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ** + **effet IRSNA** les 2 actions participant à l'action antalgique. Métabolisé par CYP 2D6 (risque EI ou variabilité interindividuelle). - Forme à libération immédiate : seule ou associé au paracétamol (**Ixprim®, Zaldiar®,** mieux toléré). - Forme à libération prolongée : • 2 prises/24 h : **Topalgic** LP®, **Contramal** LP®, **Zamudol** LP®. • 1 prise/24 h : **Monoalgic®**. - Forme IV lente hospitalière. - Risque de mésusage et dépendance ++ → Prescription limitée à 3 mois par ordonnance. - Dose max 400 mg/j.
		Opium		Associée au paracétamol (Izalgi) +/- caféine (Lamaline) → maximum 4 g de paracétamol/jour
		Précautions		- Femme enceinte : éviter les paliers 2 ++, si besoin privilégier la codéine au tramadol, contre-indiqué pendant l'allaitement - Personne âgée : risque augmenté d'effets indésirables → posologie plus faible
		Contre-indications		- Insuffisance respiratoire ou asthme grave, insuffisance hépato-cellulaire sévère - Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine…) - Enfant : **< 12 ans** pour la codéine (voire < 18 ans pour codéine si amygdalectomie et adénoïdectomie) ou **< 3 ans** pour le tramadol (*attention discordance entre collèges ped et soins pal*), allaitement - Spécifique au tramadol : épilepsie non contrôlée, association aux IMAO
		Effets indésirables	Opioïde	- **Sédation, vertiges, nausées, vomissements, constipation, somnolence, bronchospasme, rétention d'urine, risque de dépendance avec syndrome de sevrage à l'arrêt.**
			Tramadol	- **Activité mono-aminergique** : sécheresse buccale, douleurs abdominales, convulsions, **syndrome sérotoninergique** si association aux ISRS ou IMAO.
	Palier III = Antalgique opioïde fort	**Opiacés** = substances naturelles dérivée de l'opium/**Opioïdes** = toutes les substances naturelles et synthétiques. = **Action inhibitrice du signal douloureux à tous les niveaux** (central et périphérique) par **action agoniste μ.** - Indication : d'emblée en cas de douleur très intense (EVA > 7), ou si échec des paliers I et II. - Association possible à un antalgique de palier I et à des co-antalgiques. - Privilégier systématiquement la voie orale, avec une forme LP et des inter-doses à libérations immédiate. - Arrêt progressif par palier : prévention du syndrome de sevrage → **<u>Intérêt de l'éducation thérapeutique +++</u>**.		
		Agoniste-antagoniste	**Nalbuphine** Nubain®	= **Antagoniste μ et δ** et **agoniste κ** : « palier II et ½ ». - Association aux autres opioïdes contre-indiquée. - Puissance antalgique équivalente à la morphine. - Administration parentérale uniquement (IV, IM, SC), durée d'action courte (2-4 h) avec effet plafond.

TITRATION MORPHINIQUE	Agoniste partiel	**Buprénorphine** Temgésic®	= **Agoniste partiel μ** : à dose faible (**antalgie**) ou forte (**substitution**). - 25 à 30 fois plus puissante que la morphine. - Effet agoniste-antagoniste : diminue l'effet antalgique des autres opioïdes donc ne pas associer. - Peu sensible à la naloxone. - Posologie maximale : 24 mg/jour. - Effet plafond. ➙ *Peu utilisé en traitement de la douleur, mais plutôt en traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes.*
	Agoniste pur	**Morphine** *Opioïde fort de référence*	- **Chlorhydrate de morphine** injectable : IV, SC, IM. - **Sulfate de morphine** oral : - **LP** : Skenan®, Moscontin® (2/j), Kapanol® (1/j). - **Libération immédiate** : Actiskenan®, Sevredol®. ➙ Délai d'action : IV = 5-10 min, oral = 20 min (libération immédiate), 1 h (LP). ➙ Durée d'action = **4 h** (libération immédiate), 12 ou 24 h (LP).
		Hydro-morphine	= Agoniste (7,5 fois plus puissant que la morphine) : **oral** (Sophidone® LP). - En 2de intention pour les douleurs cancéreuses dans le cadre d'une rotation opioïde (résistance ou effets indésirables avec les autres opioïdes forts).
		Oxycodone	= Agoniste (1,5 à 2 fois plus puissant que la morphine) : **oral** LP (Oxycontin® LP) ou à libération immédiate (Oxynorm®), ou **injectable.** - **Élimination hépatique** ➙ à privilégier chez l'insuffisant rénal. - Forme à **libération prolongée** (12 h) ou **immédiate** (4 h).
		Fentanyl	= Agoniste (50 à 150 fois plus puissant que la morphine), très liposoluble. - **Transdermique** (Durogesic®) : délai d'action = 12-18h, durée d'action = 72 h. - **Transmuqueux** (buccal, sublingual, gingival, pulvérisation nasale) : délai d'action très rapide = 10-15 minutes, durée d'action = 1-2 h. ➙ *Accès douleurs paroxystiques chez un patient ayant déjà un traitement de fond par opioïde fort pour douleur cancéreuse (maximum 4 fois par jour, si plus = augmentation du traitement de fond).*
		Règles d'utilisation du patch trans-dermique	- Réservé aux patients ayant déjà été traités par opioïdes (douleur stable). - En peau indemne de toute lésion, glabre, plane. - Changé toutes les 72 h ++. - En relai : immédiatement après la dernière prise de LP. - À l'arrêt : relai par voie orale **12 h** après le retrait. - Diffusion augmentée en cas de fièvre : risque de surdosage.
		Méthadone	Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés et certaines douleurs cancéreuses résistantes aux autres opioïdes.
	Antagoniste	**Naloxone**	= Antidote des morphiniques : IV, action rapide (1 minute). - Réservée au surdosage grave (sevrage brutal et réveil brutal de la douleur). - Naloxegol et méthylnaltrexone pour prévenir les effets indésirables digestifs.
		Par morphine à libération immédiate	= Posologie habituelle chez l'adulte : **60 mg/j** ou **1 mg/kg/j** de morphine orale. - **Phase de titration** : 1/6e de la dose totale (10 mg) avec évaluation à **1 h** et nouvelle dose de 1/6e si analgésie insuffisante (**EVA > 3**). - Après 48-72 h équilibré : **calcul de la dose prise/24 h**, répartie en dose de morphine LP, en prévoyant des inter-doses (de 1/6e à 1/10e de la dose quotidienne). ➙ Aucune dose maximale : le facteur limitant est l'apparition des effets secondaires.
		Par morphine à libération prolongée	= Dans les situations de douleur stable : - Initiation d'emblée par 60 mg ou 1 mg/kg/jour de morphine LP avec inter-doses de morphine à libération immédiate toutes les 4 h si besoin (voire toutes les 1 h). - Calcul de la dose totale/24 h : ↗ la dose LP si prise de **≥ 4 inter-doses.**
		Par morphine injectable	= En cas de douleur aiguë : titration possible par voie IV. - Ampoule de chlorhydrate de morphine 1 ml = 10 mg de morphine ➙ diluer dans 10 ml pour 1 ml = 1 mg. - **Injection IVD 2 à 3 mg toutes 5-10 min** jusqu'à sédation de la douleur (≤ 3/10). - Oxygénothérapie 3L/min avec surveillance ++ (naloxone à porter de main). - Relai par opioïde orale (LI) ou IV (PCA). - Débuter si besoin par un bolus de **0,1 mg/kg** sur **1 à 5 minutes.** - **2 à 3 mg** (**0,05 mg/kg**) IVD toutes les **5 à 10 minutes** jusqu'à sédation de la douleur.
		Précautions d'emploi	➙ Titration systématique par forme à libération immédiate, surveillance rapprochée. - **Personne âgée** : posologie initiale divisée par 2, voire 3. - **Insuffisant rénal < 30 ml/min** : espacer les doses de 6 h, 8 h voire plus. - **Insuffisant respiratoire** : posologie initiale divisée par 2.

Système PCA

= **Analgésie contrôlée par le patient** : morphine IVSE avec système de contrôle par le patient.
- Sur une courte période : titration morphinique rapide, douleur très intense (crise drépanocytaire hyperalgique, colique néphrétique, post-opératoire…)
- Au long cours : douleur cancéreuse.

→ Calcul des doses : **dose journalière** à débit basal + **bolus** de 1/6e ou 1/10e de la dose avec une période réfractaire de **20 minutes.**

Equi-analgésie et rotation morphinique

- **Rotation** = **remplacer un opioïde fort par un autre pour améliorer le rapport bénéfice/risque** → *concept discuté n'ayant pas fait de preuve scientifique dans la réduction des EI.*
- Indication : mauvaise tolérance, analgésie insuffisante, changement de voie d'administration.
  - 1 morphine orale = ½ morphine SC = 1/3 morphine IV.
  - 1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC.
  - 1 oxycodone orale = ½ oxycodone IV ou SC.
  - Hydromorphine orale = 1/7 morphine orale.
  - Fentanyl transcutané = ¼ morphine orale.
- **60 mg** de morphine orale = **30 mg** de morphine SC = **20 mg** de morphine IV.
  = **30 mg** d'oxycodone orale = **20 mg** d'oxycodone SC ou IV.
  = **25 µg/h/72 h** de patch de fentanyl.
  = **8 mg** d'hydromorphone.

Effets indésirables

EI = **1re cause de défaut d'observance et d'arrêt prématuré du traitement** (personnes âgées ou insuffisance rénale ++).

Troubles digestifs

- **Constipation** *(persistance tout au long du ttt sans phénomène de tolérance)*.
→ **Ttt préventif systématique** par **RHD** (fibres alimentaires, hydratation) et co-prescription systématique de **laxatif oral osmotique** ou **stimulant.**
→ Ttt curatif : augmentation des doses de laxatifs, ttt rectal voire bithérapie par lavement rectal et antagoniste morphinique périphérique (naloxégol ou méthylnaltrexone en soins palliatifs).
- **Nausées/vomissements** : *½ à 1/3 des patients, cessent souvent après 2-3 semaines, par stimulat° zone chémorécepetrice et émétisante du SNC.*
→ Ttt préventif : recommandé par **antiémétique gastrokinétique** (**dompéridone, métoclopramide, métopimazine**) dès le début du ttt pendant 8 à 15 jours.
→ Ttt curatif : si vomissements installés résistants aux gastrokinétiques : NL d'action centrale, corticoïdes, sétrons ou antagonistes des réc 5-HT3, dropéridol IV.
→ Penser à rechercher une autre cause si les vomissements persistent après ttt symptomatique.

Dépression respiratoire

- Antagonisée par la douleur : ne survient pas en cas de prescription correcte, en augmentant progressivement les doses, sans surdosage, et en respectant les contre-indications.
- Rare, surtout chez les insuffisants respiratoires ou substance sédative concomitante.
- Définition = rythme respiratoire < 10/min.

→ CAT = arrêt de l'opioïde fort, mesure de réanimation, injection de naloxone.

Autres

- Signes d'imprégnation morphinique : **myosis, myoclonies.**
- **Sédation, somnolence** : fréquente, parfois signe d'alerte d'un surdosage → ↘ dose ou rotation.
Attention au risque de vertiges et chutes chez le sujet âgé.
- **Troubles cognitifs, syndrome confusionnel, hallucinations, cauchemar** : surtout chez le sujet âgé → ↘ dose ou rotation (ou en cas d'hallucinations : **halopéridol** à faible dose).
- **Dysurie**, **rétention urinaire** (++ si HBP**)** → ↘ dose, sondage urinaire voire **antagonisation à faible dose** si RAU, interactions médicamenteuses ? (anticholinergique type antidépresseur tricyclique).
- **Prurit** → **antihistaminique**, rotation.
- **Sécheresse buccale.**
- **Tolérance, dépendance physique** (syndrome de sevrage) et **psychologique ou addiction (troubles de l'usage des opioïdes = TUO).**

Tolérance et dépendance

- **Tolérance** = **accoutumance** : augmentation de dose nécessaire pour obtenir le même effet pharmacologique.
- **Dépendance psychologique** = **addiction (TUO)** : trouble du comportement qui conduit à une recherche compulsive de produit (plutôt dans les douleurs chronicisées non cancéreuses que dans les douleurs liées au cancer) → limiter la prescription si ATCD d'abus ou troubles psychiatriques ou contexte psychosocial instable.
- **Dépendance physique** : phénomène pharmacologique se traduisant par un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal des opioïdes→ diminution progressive des doses.
- **Mésusage (TUO)** : comportement d'utilisation inappropriée du médicament avec conséquences potentielles sur sa vie.
- **Signes d'alerte** = rapide augmentation des doses sans explication clinique, non-respect de la prescription, refus d'envisager d'autres traitements, recours à plusieurs prescripteurs → s'aider d'outils type questionnaire POMI.

<table>
<tr><td rowspan="6"></td><td rowspan="5"></td><td rowspan="3">Surdosage</td><td>Surveillance</td><td colspan="2">Échelle de sédation (EDS)
- EDS 0 : Éveillé.
- EDS 1 : Somnolent, facilement éveillable.
- EDS 2 : Très somnolent, éveillable au son.
- EDS 3 : Très somnolent, éveillable au toucher.</td><td>Échelle de qualité de respiration (EQR)
- R0 : respiration normale, régulière, FR ≥ 10.
- R1 : ronflements, FR ≥ 10.
- R2 : Respiration irrégulière et/ou FR < 10.
- R3 : Pauses, apnées.</td></tr>
<tr><td>SC</td><td colspan="3">- Myosis serré aréactif, myoclonies.
- Dépression respiratoire < 10/min et dyspnée.
- Sédation, somnolence, jusqu'au coma.
- Hypotension, hypothermie.</td></tr>
<tr><td>CAT</td><td colspan="3">➝ Surdosage si EDS ≥ 2 et R2 ou si R3.
- Arrêt de l'opioïde et surveillance 1/h jusqu'à élimination de l'opioïde.
- Si R3 : oxygénothérapie au masque.
- Naloxone : - Titration IV : 1 ml/2 minutes jusqu'à FR ≥ 10 (± 5 ml si FR < 4 ou arrêt).
- Puis perfusion de la dose titrée sur 4 h.</td></tr>
<tr><td>CI</td><td colspan="2">- Insuffisance respiratoire décompensée.
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère < 15 ml/min.
- Épilepsie non contrôlée.</td><td>- Traumatisme crânien et HTIC.
- Intoxication alcoolique aiguë, délirium tremens.
- Association aux IMAO.
- Association entre agoniste et agoniste-antagoniste ou agoniste partiel.</td></tr>
<tr><td>Indications</td><td colspan="3">- Douleur aiguë : rhumatologique, traumatique, dentaire, viscérale, accès aigu de douleur chronique, post-opératoire, induite par les soins.
➝ D'emblée dans les douleurs très intenses ou dans les douleurs modérées à sévères ne répondant pas aux palier II.
- Douleur chronique cancéreuse : tous les morphiniques ont l'AMM (sans préférence).
- Douleur chronique non cancéreuse : notamment douleur arthrosique, lombalgie chronique réfractaire, douleur neuropathique périphérique ou centrale.
➝ Privilégier les formes à libération prolongée.
➝ Non recommandé : maladie dysfonctionnelle (fibromyalgie), céphalées primaires (migraine).
➝ Le fentanyl transmuqueux n'est pas recommandé dans les douleurs chroniques non cancéreuses.
- Traitement de substitution (Méthadone et buprénorphine).</td></tr>
<tr><td>Précautions d'emploi</td><td colspan="3">- Facteur de risque de mésusage (Opioid Risk Tool) : n'interdit pas la prescription ➝ surveillance.
- Avis spécialisé : dose d'équivalent morphine > 150 mg/j, durée > 3 mois, absence d'étiologie, comorbidité psychiatrique, facteur de risque de mésusage, douleur persistante sous morphinique.</td></tr>
<tr><td>Règles de prescription</td><td colspan="3">- Ordonnances sécurisées = avec identification du prescripteur et du lot d'ordonnance et carré de numérotation : identité du patient, date, voie d'administration, durée du traitement et nombres d'unités de conditionnement écrit en toutes lettres, espace résiduel rendu inutilisable ± identification de la pharmacie (conseillé, non obligatoire).
- Durée maximale :
• Forme orale : 28 jours.
• Forme injectable : 7 jours (sauf pompe portable = 28 jours).
• Fentanyl : 28 jours, délivrance fractionnée à 14 jours (patch) ou 7 jours (autre).
• Méthadone : prescription 14 jours, délivrance 7 jours (discordance LiSA/collège).
• Buprénorphine : prescription 28 jours, délivrance 7 jours.
- Si l'ordonnance est présentée > 24 h après prescription : dispensation limitée à la durée restante.
- Le pharmacien ne peut délivrer 2 ordonnances se chevauchant (sauf mention contraire).</td></tr>
<tr><td>Analgésie multi-modale</td><td colspan="3">- Concept = associer des médicaments analgésiques et/ou des techniques à sites d'action différents et complémentaires, à l'origine d'interactions additives voire synergiques.
- Interactions synergiques (ou supra-additives) = la somme des effets est supérieure à leur simple addition (cas pour opioïdes + AINS par exemple) avec l'intérêt supplémentaire de réduire la dose de chaque antalgique et donc parfois les EI associés (ex : morphiniques et tb dig).
- Interactions négatives = non recommandées : tramadol et opioïdes, opioïdes faible combiné a paracétamol + paracétamol.</td></tr>
</table>

DOULEUR NEUROPATHIQUE

Algorithme thérapeutique de la douleur neuropathique (DN) : privilégier une **monothérapie.**

	DN localisée	Autre DN périphérique ou centrale
1re ligne	Emplâtres de lidocaïne TENS	IRSNa (duloxetine) Venlafaxine Gabapentine Antidépresseur tricyclique
2e ligne	Patches de capsaïcine 8 % tous les 3 mois Toxine botulique A tous les 3 mois	Prégabaline Tramadol Association de traitement
3e ligne	rTMS du cortex moteur primaire Stimulation médullaire Opioïdes forts seuls ou en association	

Psychothérapie

Si inefficacité (< 30 %) ou EI → passer à la ligne thérapeutique suivante.
Si efficacité partielle [30-50] % → association entre médicaments de 1re ligne possible.
→ Toujours informer le patient +++.
→ Titration des ttt en commençant à faible dose puis augmentation progressive en fonction de la tolérance.
→ Maintien du traitement au moins 6 mois minimum.

- Début à faible dose puis augmentation progressive jusqu'à dose maximale tolérée ou dose efficace.
- Action lente (15 jours) : ne pas changer avant d'avoir atteinte la posologie maximale pendant **4 à 6 semaines.**
- Efficacité variable selon le patient : switch si inefficace.
- Privilégier selon le contexte : - **Prégabaline** chez le diabétique.
  - **Gabapentine** en cas d'algie post-zostérienne.
  - **Carbamazépine** en cas de névralgie du trijumeau…
- **Antalgiques non recommandés** : neuroleptiques, benzodiazépines, opioïdes d'action rapide (notamment le fentanyl transmuqueux - fortement déconseillés même en cas de douleur paroxystique et doivent toujours être prescrits dans leurs indications officielles = accès douloureux paroxystiques du cancer).

Anti-épileptique

- Action antalgique dans la DN + sur les comorbidités (anxiété, trouble du sommeil).
- Stratégie d'usage : aucune différence entre antiépileptique et molécules d'autres classes thérapeutiques sur le niveau globale d'antalgie (sauf antidépresseurs, mais moins bien tolérés).
→ **Choix de la molécule à définir en fonction des précautions d'emploi et contre-indications**.
→ **Privilégier une monothérapie en 1re intention**, puis en 2e intention si effet insuffisant : switch ou association avec une autre classe thérapeutique (antidep notamment).

Anti-épileptiques classiques

Carbamazépine	Clonazépam	Autres
- Ttt de référence pour névralgie du trijumeau. - Moins efficaces dans les DN → **Pas en 1re ni 2e intention**. → EI = toxidermie.	- **AMM et usage limité à l'épilepsie** avec prescription initiale par neurologue sur ordonnance sécurisée. (Auparavant prescrit svt en hors AMM pour les DN, mais EI ++ (sédat°, mésusage.)	- **Phénytoïne** : pas utilisé pour DN. - **Valproate de sodium** : peu utilisé pour DN + risque thératogène +++.

Anti-épileptiques de nouvelle génération

Gabapentinoïdes	Autres
- **Gabapentine : indication dans DN périphériques en 1re intention**. → EI = sédation, vertige, ataxie locomotrice transitoire. - **Prégabaline : indication dans DN périphériques et centrales en 2e intention**. → EI = sédation, ataxie locomotrice transitoire, prise de poids. → Prescription max 6 mois sur ordonnance sécurisée.	À utiliser en 2e ou 3e intention (pas d'AMM) - **Lamotrigine** : DN liée à polyneuropathie diabétique ou AVC → titration très lente sur 2 mois. - Oxcarbazépine. - Lacosamide, Topiramate, Lévétiracétam.

1re intention	- **Prégabaline** (Lyrica®) : 300 à 400 mg/j, jusqu'à 600 mg/j. - **Carbamazépine** (Tégrétol®) ou **oxcarbamazépine** (Trileptal®) : en 1re intention sur les névralgies faciales.
2nd intention (hors AMM)	- **Gabapentine** Neurontin®. - **Lamotrigine** Lamictal®. - **Valproate** Dépakine®. - **Phénytoïne** Dihydan®.

Anti-dépresseur

- **Place antalgique dans la douleur chronique ++.**
- Effet antalgique indépendant de l'effet sur l'humeur : renforcement des voies inhibitrice descendantes → Augmentation des concentrations de noradrénaline et sérotonine.
- Métabolisés par le foie (cytochrome P450).
- **Antidépresseurs tricycliques plus efficaces que IRSR,** mais moins bien tolérés.
- Intérêt des IRSNa car efficaces et bien tolérés.

Tricycliques *Amitriptyline*

Inhibition de recapture de la sérotonine et noradrénaline, anticholinergique et antihistaminique.
- **Indication :** douleurs neuropathiques, prévention des céphalées de tension et migraine, co-analgésie dans lombalgie chronique ou fibromyalgie (douleurs chroniques nociplastiques).
- **EI** : sédation, vertige, sécheresse buccale, dysurie, constipation, hypotension orthostatique, confusion, somnolence, prise de poids, tachycardie, TdR.
- **CI** : glaucome à angle fermé, hypertrophie prostatique.

IRSNa

Inhibition de recapture de la sérotonine et noradrénaline, sans activité anticholinergique et antihistaminique.

Venlaflaxine	**Duloxétine**	**Milnacipran**
- **Indication :** douleurs chroniques (effet incisif > sédatif), douleurs neuropathiques, prophylaxie migraine. - **EI** : nausée, HTA, pro-arythmogène à haute dose.	*Efficacité en 2 semaines* - **Indication :** polyneuropathie diabétique, fibromyalgie. - **EI** : nausée.	- **Indication :** fibromyalgie. - **EI** : nausée.

ISRS

- Moins efficaces que les tricycliques ou les IRSNa → utiles si comorbidité dépressive majeure.
- **EI : digestifs ++, syndrome sérotoninergique** (anxiété, confusion, hyperréflexie, clonus, dysautonomie avec diarrhée) aux doses supra-thérapeutiques, mais chez certains patients aux doses thérapeutiques.

Pour la pratique :

	Amitriptyline	**Venlafaxine**	**Duloxetine**	**Milnacipran**	**ISRS**
Indication de 1er choix	- Douleur neuropathique - Lombalgies chroniques - Céphalées	- Migraine	- Fibromyalgie	- Fibromyalgie	/
Posologie	Initier à 10-25 mg/j puis augmenter progressivement Administrer en 1 dose le soir	Initier à 37,5 mg/j puis augmenter progressivement Administrer en 1 dose le matin	Initier à 30 mg/j puis augmenter progressivement Administrer en 1 dose le soir	Initier à 25 mg/j puis augmenter progressivement	Administrer en 1 dose le matin

AUTRES MEDICAMENTS A ACTION ANTALGIQUE

Cibles antalgiques dans les douleurs nociceptives :
Dégât tissulaire (bisphosphonates)
Environnement neurochimique des nocicepteurs (AINS, corticoïdes, biothérapies)
Fibres afférentes (capsaïcine, anesthésiques locaux)
Relais centraux des voies nociceptives (opioïdes, corticoïdes, kétamine, anesthésiques locaux, ATB, cannabinoïdes)

Cibles antalgiques dans les douleurs neuropathiques :
Atténuation de l'électrogenèse anormale (antiépileptiques, inhibiteurs calciques, corticoïdes)
Restauration des contrôles inhibiteurs défaillants (antidépresseurs)
Atténuation de la sensibilisation centrale (kétamine, gabapentinoïdes

Cibles antalgiques dans les douleurs nociplastiques
(= sensibilisation persistante des voies centrales) :
Kétamine, activateurs de la recapture du glutamate (céphalosporines), naltrexone

Anesthésiques locaux

- Action sur la genèse et la propagation des potentiels d'action en bloquant les canaux sodium voltage-dépendant.
- Indication antalgique :

Douleurs aiguës :
- **EMLA en application cutanée** (avant ponction ou soins locaux douloureux).
- EI = érythème, méthémoglobine si surdosage (nourrisson ++).
- **Techniques de bloc** = **anesthésie locorégionale** chirurgicale.

Prévention des douleurs neuropathiques chroniques post-opératoire/SDRC (lésion des filets nerveux suite à incision) : infiltration des filets nerveux juste avant la section puis poursuivie 3 j.

Douleurs chroniques :
- **Emplâtre pour DN de topographie** limitée (post-zostérienne, lésion nerveuse périph).
- **Blocs sensitifs répétés ou continues** (syndromes douloureux chroniques auto-entretenus *ex : bloc supra-scapulaire pour épaule gelée*).
- Bloc nerveux répétés aux AL.

Plus de détails sur cette partie de l'item figurent sur la fiche sur l'anesthésie générale et loco-régionale.

Capsaïcine	- Substance responsable des effets du piment et concernée par la sensibilisation des nocicepteurs. - Indication dans les douleurs neuropathiques. • Faible concentration 0,025 % (en gel) par application locale répétée pour désensibilisation. • **Haute concentration** 8 % (**Qutenza**) par application locale 30 à 60 minutes tous les 3 mois pour destruction neurotoxique des fibres C dysfonctionnelles *(application préalable d'EMLA nécessaire car application douloureuse avec effets excitateurs initiaux).*
Corticoïdes	- Pas d'action antalgique propre, mais action anti-inflammatoire, effet stabilisateur de mb. - Indication antalgique : • **Voie systémique** pour douleurs d'envahissement nerveux en cancérologie. • **Voie péri ou intra-articulaire ou péridurale** : tendinites, ténosynovites, radiculalgie aiguë. → EI si répétition : fragilisation des tendons, syndrome canalaire, radiculalgie irritative, risque infectieux, hypercorticisme.
Kétamine	- Kétamine utilisée pour AG. - **Propriétés anti-hyperalgésiante** (par blocage des récepteurs NMDA au glutamate) et antidépressive qui perdurent après une administration de courte durée *(voie IV, IM, orale, rectale)*. - Indication antalgique hors AMM : • **Ttt des douleurs aiguës péri et post-opératoires** (EI = sensation ébrieuse). • Ttt des douleurs chroniques : données non concordantes, attention aux utilisations abusives.
Bisphosphonates	Action antalgique : - Pathologies cancéreuses avec douleurs osseuses et/ou hypercalcémie (voie IV puis relai PO). - Algodystrophie (hors AMM).
Biothérapies	- Anticorps monoclonaux. - **Cytokines et anti-cytokines** : pas d'AMM dans la douleur (mais étanercept et adalimumab efficaces dans les essais, molécules anti-NGF en développement). - **Antagonistes des récepteurs au CGRP** : ttt de fond de la migraine et AVF. - **Dérivés plasmatiques riches en plaquettes** : utilisation en intra-articulaire et péri-tendineux à la place des corticoïdes.
Cannabinoïdes	- Antalgie par récepteurs CB1 (périphériques) et CB2 (centraux). - Efficaces sur DN et douleurs en cancérologie, mais non autorisés en France sauf ATU et essais en cours.
Naltrexone et inhibiteurs de l'activité gliale	- **Naltrexone** = antagoniste des récepteurs aux opioïdes. AMM pour maintien du servage, mais utilisée hors AMM pour de nombreuses indications (SDRC, fibromyalgie, DN…) - **Inhibiteurs de l'activité gliale** (ATB comme minocycline ou ceftriaxone) : preuve d'efficacité sur DN, mais hors AMM.
Myorelaxants	- Action de relaxation des muscles striés squelettiques. - Indiqués lorsqu'une contracture complique une autre cause morbide (traumatologie), mais attention : **aucun myorelaxant** n'est recommandé dans la **lombalgie aiguë.** - 2 molécules : tétrazépam (BZD, mais n'a désormais plus l'AMM) et thiocolchicoside (dérivé de la colchicine, tératogène, diarrhée).
Anti-spasmodiques	- Action de relaxation des **muscles lisses** de l'organisme (tube digestif, voies urinaires, gynécologiques…), afin de prévenir ou de combattre les spasmes. - Molécules : **anticholinergiques** (atropine et atropiniques de synthèse : butylbromure de scopolamine, butylhyoscine, butylscopolaminediphémanil, mépenzolate, pipenzolate, propanthéline… qui sont des antagonistes des récepteurs muscariniques) et les **musculotropes** (dérivés de la papavérine, bloqueurs des canaux calciques, agonistes des récepteurs aux opioïdes, dérivés d'action mixte comme le **phloroglucinol** = *Spasfon…)* - **Indications** : manifestations spasmodiques aiguës digestives/biliaires/gynéco, colique néphrétique, occlusion intestinale en sois pal, sd de l'intestin irritable… - CI : pour les anticholinergiques seulement = glaucome à angle fermé, HBP. - EI : pour les anticholinergiques = sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, crise de glaucome, mydriase, trouble de l'acuité visuelle, tachycardie, palpitations et réactions allergiques.

THÉRAPEUTIQUE NON MÉDICAMENTEUSE	**MEOPA = Protoxyde d' azote**	- Mélange gazeux équimolaire **Oxygène Protoxyde d'azote (MEOPA)** est composé de 50 % d'oxygène et de 50 % de protoxyde d'azote. - Inodore, incolore et sans saveur, s'administre par **inhalation** au moyen d'un masque facial, et provoque une analgésie de surface, une **sédation** consciente et une **anxiolyse.** - Action et réversibilité d'effet **rapide** et totale, absorbé et éliminé sans métabolisation par voie **respiratoire** en quelques minutes. **- Indications** : **Analgésie de courte durée** des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois (ex pour une PL, myélogramme…), soins dentaires, indications obstétriques (attente d'une péridurale, impossibilité de celle-ci…) **- CI absolues** : HTIC, TC non évalué, tb de conscience, anomalies neuro récentes non expliquées, ventilation nécessaire avec > 50 % d'O2, deficit connu et non substitué en B12, trauma facial. **- CI relatives :** Phobie du masque, peur, agitation, BPCO sévère équilibrée à l'air ambiant (risque d'hypercapnie sous oxygène à fort débit. **- EI sur exposit° unique** : paresthésies, sédation excessive, tb sensorielles, vertiges, nausées, maux de tête, convulsions, agitation, angoisse, euphorie, rêves… Et possible toxicité neurologique après une seule administration chez des patients avec une déficience infra clinique en vitamine B12 (personnes âgées notamment). **- EI sur expo prolongée/répétée :** troubles neurologiques et myéloneuropathies, anémies mégaloblastiques (effets secondaires à l'inhibition de la méthionine synthétase intervenant dans la synthèse de la vitamine B12), granulocytopénie, patho rénales et hépatiques… **- Mésusage** : fréquent, 2e substance consommée en France après le cannabis, sous une forme sans oxygène (capsule pour chantilly). **- Administration** : privilégier l'auto-administration, limitée à 60 min par jour, sans dépasser 15 jours.
	Techniques de neurostimulation ou neuromodulation : indiquées pour les douleurs neuropathiques centrales ou périphériques. ➞ Techniques invasives ou non permettant de stimuler les voies somesthésiques non nociceptives pour inhiber le passage de l'influx douloureuse dans la corne postérieure (*gate-control*), via des **électrodes**. ➞ ***Toujours dans des stratégies de soins pluridisciplinaires avec décision en RCP.***	
	Neuro-stimulation Transcutanée (TENS)	Neuromodulation transcutanée du signal douloureux par stimulation électrique (électrode adhésive sur la peau, non invasive). - 2 modes d'action : • **Haute fréquence** = **TENS conventionnelle** : stimulation des **grosses fibres myélinisées** du tact épicritique Aα et Aβ ➞ le patient ressent des **paresthésies non douloureuses** avec analgésie rapide, mais peu persistante. • **Stimulation discontinue ou « burst », acupuncture-like de basse fréquence** : stimulation d'un **territoire non douloureux** par faibles secousses musculaires permettant le relargage de substances opioïdes endogènes ➞ analgésie rapide **persistante** (**post-effet**). *Indication :* DN ++, douleurs rhumatologiques chroniques, certaines douleurs aiguës (postop, dysménorrhée). Prescription par médecin spécialisé douleur ou formé, locat° 6 mois remboursée ou aide à l'achat. Technique portative simple que le patient peut utiliser **seul** après **éducation thérapeutique.** *CI* : pacemaker, thrombose veineuse/artérielle, peau lésée, grossesse si TENS abdominale. Avantages : coût faible, efficacité parfois importante (mais très patient dépendant). ➞ ***A essayer de manière systématique dans les DN*** (sauf CI).
	Stimulation Magnétiques Transcrânienne répétitive rTMS	Neuromodulation simple non invasive par impulsion magnétique au niveau du scalp. - Réglage selon **fréquence** (haute/basse) et **ciblage des aires corticales** (cortex moteur primaire/ préfrontal). - *Indication* : **douleurs chroniques** (but thérapeutique avec séances itératives ou en test prédictif de l'efficacité d'une stimulation corticale implantée chirurgicalement pour les douleurs réfractaires). - *CI* : épilepsie, matériel intracrânien. - *EI* : céphalées transitoires (rare).
	Stimulation Transcrânienne Directe par courant continu tDCS	Stimulation cérébrale **non invasive** par courant continu de faible amplitude au niveau du scalp, avec anode en regard du cortex moteur primaire quand utilisé pour douleur chronique. - Indication : protocole de recherche en France, mais probablement douleur chronique, dépression, rééducation post-AVC, ttt des conduites addictives. - *CI* : lésion cutanée au niveau du scalp. - *EI* : signes locaux au scalp, céphalée, nausée, vertige. - Intérêt par rapport à la rTMS = moindre coût et appareils moins encombrants (ok au domicile).

Stimulation médullaire SCS	Implantation dans l'espace épidural d'électrodes, à l'aplomb des cordons postérieurs de la moelle (T9-T10), par voie percutanée ou chirurgicale → stimulation induisant des paresthésies sur le territoire douloureux. **→ *Toujours précédée d'un essai des TENS (efficacité prédictive de celle de la SCS).*** - Test d'efficacité pendant 10 jours puis implantation du stimulateur définitif que le patient gère lui-même. - *Indication* : DN des MI, SDRC > 6 mois, lésions des nerfs périphériques, AOMI, DN des MS → efficacité 50-70 % des patients à 5 ans si indication initiale bien posée. - *CI* : comorbidités psychiatriques, coagulopathie, immunodéficience sévère, espérance de vie < 6 mois. - *Complications rares* : infection (10 %, cédant sous ATB sans retrait du matériel), déplacement de l'électrode, saignement épidural (exceptionnel).
Stimulation du cortex moteur MCS	Implantation dans l'espace extradural d'électrode(s) par craniotomie. - *Indication* : DN centrales rebelles (blessés médullaires, post-AVC, algies faciales, membre fantôme…) → résultats positifs 50-70 % des patients à long terme. - *CI* : cf stimulation médullaire. - *Complications rares* : infection, hématome extra-dural.
Stimulation cérébrale profonde ou thalamique DBS	Intervention stéréotaxique avec implantation dans les noyaux sensitifs du thalamus controlatéral aux douleurs une électrode reliée à un neurostimulateur. - *Indication* : échec des autres techniques de stimulation si douleurs centrales (post-AVC) ou DN faciales → amélioration chez 1/3 des patients. - *Complications* : infection, hémorragie intracrânienne.
Stimulation nerveuse périphérique	- Stimulation du nerf grand occipital (nerf d'Arnold) : **après une TENS occipitale** dans les névralgies d'Arnold ou AVF réfractaires → introduction d'une électrode par voie percutanée ou chirurgicale à l'aplomb du nerf occipital. - Stimulation des nerfs sus ou sous-orbitaires : DN faciales (**trijumeau**). - Stimulation sous-cutanée (SSC) : douleurs chroniques lombaires ou cervicales avec DN.
Prise en charge psychologique	- **Évaluation** et **suivi psychiatrique** et/ou **psychologique.** - **Thérapies à médiation corporelle** : hypnose, relaxation, méditation en pleine conscience… - **Psychothérapie** : **TCC, pleine conscience**, thérapie brève systémique, thérapie d'inspiration analytique…
Thérapie physique	- Nombreuses thérapies physiques : **kinésithérapie, massage, balnéothérapie, physiothérapie par le froid** (céphalées, arthrites…) ou **le chaud** (contracture musculaire…) - **Orthèse** : corset de maintien lombaire (lombalgie), canne de décharge (arthrose), orthèse de doigt ou de pouce (arthrose digitale)… - **Activité physique régulière et progressive, en endurance** : recommandé dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. - **Technique d'ostéopathie** (sous contrôle médical). - Programmes particuliers : **rééducation vertébrale, reconditionnement à l'effort**…
Traitements alternatifs	= **Champs magnétiques, acupuncture, électro-acupuncture, homéopathie, sophrologie, thermothérapie, cryothérapie, vibrothérapi**e… → Effet placebo très important dans le traitement de la douleur : **20 à 40 %** de l'efficacité.
Médecine manuelle et ostéopathie	- Diagnostiquer et traiter une dysfonction bénigne, mécanique et/ou réflexe d'une structure articulaire ou des tissus : cervicalgie, dorsalgie, lombalgie, coccygodynie. - Restaurer une capacité de mouvement d'amplitude maximale et non douloureuse. - Massages superficiels (peau) ou profonds (muscle, tendon, articulation), mobilisations articulaires et vertébrales. - Techniques neuromusculaires (myotensives). - Manipulations avec mouvements forcés articulaires périphériques et vertébraux. →Loi du 2 mars 2002 : manipulations pas réservées aux seuls médecins, mais à toute personne soignante ou non titulaire du diplôme d'ostéopathie (sauf manipulations cervicales).
Effet Placebo	- **TTT placebo** = **dénué d'effet pharmacologique propre**, quelle que soit sa forme. - **Effet placebo** = écart **positif** constaté entre l'effet global observé et l'effet thérapeutique lié aux propriétés pharmacologiques du traitement (effet **nocebo** = écart négatif), **présent dans tout acte** de soin, dans tout acte thérapeutique (pas seulement quand on donne un ttt placebo !) - **Intensité** dépend du ttt qu'il est sensé remplacé, des attentes du patient, des convictions du soignant et de la relation thérapeutique, de la présentation du produit (galénique, fréquence, voie d'administration…) - En pratique de soins courante le ttt placebo est à proscrire car nécessite de ne pas donner l'information au patient donc utilisation surtout dans la **recherche clinique** (et lorsque cela reste éthiquement envisageable = pas de ttt de référence dans l'indication).